

# 口服阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识(2023 年版)



全文二维码

阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识小组

通信作者:郑家伟,上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔医学院口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011, Email: davidzhengjw@ situ. edu. en; 吉毅,四川大学华西医院小儿外科,成都 610041, Email: jijiyuanyuan@ 163. com

**【摘要】** 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂普萘洛尔作为用于婴幼儿血管瘤治疗的一线药物具有较好的疗效,但其可能存在气道高反应性、低血糖以及中枢神经系统潜在影响的药物不良反应。近年来,选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂阿替洛尔作为普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的替代药物,在临床上的应用越来越多。为了规范阿替洛尔在婴幼儿血管瘤中的应用,指导临床安全、科学、合理用药,本共识经国内多名不同专业具有丰富婴幼儿血管瘤诊疗经验的专家共同讨论,形成阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识,旨在为临床提供指导和参考。

**【关键词】** 婴幼儿血管瘤; 阿替洛尔; 投药,口服; 治疗; 专家共识

**基金项目:** 国家自然科学基金(82273556); 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0233、2022YFS0225、2022NSFSC1480); 四川大学“从0到1创新项目”(2022SCUH0033); 四川大学医学+信息中心交叉学科建设开放项目(YGJC004); 四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(2019HXFH056、2020HXFH048); 四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程交叉学科创新项目(ZYJC21060)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207052-001

## Chinese Expert Consensus on Using Oral Atenolol for Infantile Hemangiomas

Expert Group of Consensus on Treating Infantile Hemangiomas with Atenolol

Corresponding author: Zheng Jiawei, Department of Oromaxillofacial Head & Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, Email: davidzhengjw@ situ. edu. en; Ji Yi, Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: jijiyuanyuan@ 163. com

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82273556); Key Project in Science & Technology Program of Sichuan Province (2022YFS0233, 2022YFS0225 & 2022NSFSC1480); Project of '0 to 1' of Sichuan University (2022SCUH0033); Med-X Center for Informatics Fund (YGJC004); 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence Clinical Research Incubation Project, West China Hospital, Sichuan University (2019HXFH056 & 2020HXFH048); 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence Clinical Research Interdisciplinary Innovation Project, West China Hospital, Sichuan University (ZYJC21060)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207052-001

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是婴幼儿时期最常见的良性肿瘤,发病率达4.5%<sup>[1]</sup>。目前有关IH危险因素的研究显示,在女性、早产儿、低出生体重儿、白色人种、多胎妊娠儿,以及母亲为高龄产妇、有孕早期出血史、前置胎盘、先兆子痫、羊膜穿刺史、绒毛膜穿刺史、有孕激素服用史的人群中,IH更为常见<sup>[2-4]</sup>。大多数IH随着患儿年龄增长,瘤体可自行消退而无需治疗<sup>[5]</sup>。部分患者因病变位置特殊或体积较大,可能存在毁容、器官功能障碍甚至危及生命的风险<sup>[6]</sup>。这些高风险IH应进行转诊评估,并于4~6周龄之前尽早转诊至IH专科医师处治疗<sup>[7-8]</sup>。Léauté-Labrèze等<sup>[9]</sup>于2008年报道了11例接受非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂普萘洛尔治疗的IH患儿,瘤体均显著消退。之后普萘洛尔迅速成为一线药物用于治疗IH。2014年,

普萘洛尔成为美国食品药品监督管理局 (Food and Administration, FDA) 批准的、用于治疗 IH 的第一种药物<sup>[10-11]</sup>。越来越多的证据表明,普萘洛尔对 IH 的影响可能是通过调节肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 而发挥作用<sup>[12-15]</sup>。也有相关研究提出,普萘洛尔可以抑制肾上腺素对  $\beta$  受体的作用,进而促进血管收缩,减少瘤体血流量,从而使 IH 加速退化<sup>[16]</sup>。

普萘洛尔已广泛应用于 IH 的治疗,但是普萘洛尔的  $\beta 2$  受体阻滞作用可能导致支气管痉挛和低血糖等<sup>[17]</sup>。此外,普萘洛尔的非选择性作用以及亲脂性,使其能够穿过血脑屏障,可能对中枢神经系统有潜在影响<sup>[18-20]</sup>。因此,普萘洛尔可能导致的潜在不良反应也引起了学者们对选择性  $\beta 1$  受体阻滞剂阿替洛尔的关注。

2015 年,欧洲婴幼儿血管瘤专家组制定的专家共识指出,亲水性  $\beta 1$  受体阻滞剂阿替洛尔对 IH 的疗效与普萘洛尔一致,由于其亲水性使得发生中枢神经系统不良反应的可能性较小,因此有望成为普萘洛尔的合理替代品<sup>[21]</sup>。2019 年,美国儿科协会 (American Academy of Pediatrics, AAP) 制定的 IH 临床管理实践指南同样也提到阿替洛尔与普萘洛尔治疗 IH 无明显疗效差异,但是尚缺乏大量高质量随机对照试验来验证<sup>[5]</sup>。目前国内尚缺乏阿替洛尔治疗 IH 的相关共识来指导临床用药,但临床上确实存在普萘洛尔治疗 IH 不适宜而需要阿替洛尔替代治疗的情况,通常会在取得患者明确知情同意后,采用阿替洛尔进行治疗。为了规范阿替洛尔在 IH 治疗中的应用,指导临床合理、科学、安全用药,本共识按照 Delphi 分级系统标准(表 1),在万方医学网、中国知网、维普数据库、PubMed、Google Scholar、Embase、Cochrane Library 和 Scopus 数据库上对 IH 相关文献进行系统检索,检索词包括:infantile hemangioma、propranolol、atenolol、婴幼儿血管瘤、普萘洛尔、阿替洛尔。总结相关文献结论,并经国内多名不同专业且具有丰富 IH 诊治经验的专家共同讨论,形成阿替洛尔治疗 IH 的中国专家共识,旨在为临床提供指导和参考。

一、适应证与禁忌证

(一) 适应证

IH 通常在婴儿 1~3 月龄时快速增长,且绝大多数于 5 月龄时完成增殖。AAP 曾经提出对于评估结果为高危 IH 的婴儿应及时治疗,最佳治疗时间为 1 月龄。推荐适应证包括对生命或器官功能造成威胁的高风险病变,如气道阻塞、视力障碍、肝脏受累、甲状腺功能减退、唇部或会阴部病变导致溃疡或永久性畸形、面部病变导致瘢痕或心理影响等(表 2)。

阿替洛尔的  $\beta 2$  受体阻滞作用微弱,理论上,患儿发生支气管痉挛的风险较低,可用于部分具有气道高反应性的患儿。此外,阿替洛尔是一种亲水性疏脂大分子,其通过血脑屏障的能力有限,因此发生中枢神经系统副作用的可能性小<sup>[22-24]</sup>。研究表明,因接受普萘洛尔治疗而出现睡眠障碍的 IH 患儿对阿替洛尔反应良好,且大多数患儿的睡眠障碍得到显著改善<sup>[20,23]</sup>。

(二) 禁忌证

1. 患严重心脏疾病,包括窦性心动过缓、Ⅱ~Ⅲ度心脏传导阻滞、病态窦房结综合征、心源性休克及明显心力衰竭。
2. 对  $\beta$  受体阻滞剂类药物及其成分过敏者。

推荐意见 1:对于确诊为高风险 IH 的患儿应尽早转诊至血管瘤专科,予口服药物干预治疗(IA)。若评估患儿具有气道高反应性或口服普萘洛尔后出现明显睡眠障碍、易烦躁等中枢神经系统症状,推荐首选阿替洛尔治疗。

表 1 Delphi 分级系统标准  
Table 1 Standard of Delphi grading system

推荐级别	标准	研究分级	标准
A	至少有两项 I 级研究结果支持	I	大样本,随机对照研究,结论确定,假阳性或假阴性错误的风险较低
B	仅有一项 I 级研究结果支持	II	小样本,随机对照研究,结论不确定,假阳性和(或)假阴性错误的风险较高
C	仅有 II 级结果支持	III	非随机,同期对照研究
D	至少有 1 项 III 级研究结果支持	IV	非随机,历史对照研究和专家意见
E	仅有 IV 级或 V 级研究结果支持	V	系列病例报告,非对照研究和专家意见

表 2 高风险 IH 的临床特征及其潜在并发症

Table 2 Clinical characteristics and indications for oral atenolol in the treatment of high-risk IH

临床特征	潜在并发症
生命危险	
“面部胡须区”IH	阻塞性气道 IH
≥5 处皮肤 IH	婴幼儿肝脏血管瘤、心力衰竭、甲状腺功能减退
功能障碍	
眶周 IH(长径>1 cm)	散光、屈光不正、眼球突出、弱视
IH 涉及唇或口腔	进食障碍
溃疡	
涉及以下部位的 IH:唇,鼻尖,耳廓上缘,臀部/会阴/肛周皮肤和其他褶皱部(如颈部、腋窝、腹股沟区域)	发生溃疡的风险增加
相关的结构异常	
头/面部节段性 IH	PHACE 综合征
腰骶部/会阴部节段性 IH	LUMBAR 综合征
毁容	
头/面部节段性 IH	瘢痕和(或)永久毁容高风险
面部 IH:任何大小的鼻尖或嘴唇 IH 或面部 IH 长径≥2 cm(如果年龄≤3 个月,则为>1 cm)	由于解剖标志变形、形成瘢痕或永久性皮肤变化而造成毁容风险
头皮 IH 长径>2 cm	永久性脱发(尤其血管瘤变厚或肿大时);如果溃疡形成,可能伴发出血(通常较其他解剖部位出血更多)
颈部、躯干或四肢 IH 长径>2 cm,厚度≥2 mm	根据解剖部位不同,遗留永久性瘢痕或永久性皮肤变化的风险更大
乳房 IH(女婴)	乳房发育的永久性变化(如乳房不对称)

注 IH:婴幼儿血管瘤

二、治疗前评估

治疗前须全面了解患儿病史和临床检查情况,包括性别、胎龄、IH 家族史、心血管系统疾病史、早产史、出生时体重、生长发育史、基线心率以及血压。阿替洛尔不作用于胰腺 β2 受体,因此不会干扰糖异生、糖原分解和脂肪分解的调节过程,可降低低血糖的发生风险。由于阿替洛尔对血糖水平影响较小,基线血糖水平可不作为必须的评估内容。

心电图筛查尤其适用于临床检查发现存在心动过缓(定义:清醒状态下,新生儿心率<120 次/分,1 岁以内婴儿心率<110 次/分,3 岁以下幼儿心率<100 次/分,7 岁以下儿童心率<80 次/分,14 岁以下儿童心率<70 次/分)、低血压、有先天性心脏异常或心律失常既往史或家族史,以及听诊发现心律失常的患者。

建议初次就诊时收集 IH 患儿基线资料,包括第一次发现 IH 的时间及就诊前瘤体外观、颜色、大小。对浅表型 IH 可采用软尺(单位:cm)垂直测量瘤体最大长径,混合型 IH 和深部型 IH 则采用超声测量瘤体最大长径(单位:cm),取单个 IH 病灶最大长径作为最终测定值,以此作为观察治疗反应及停药的依据。

除非有临床指征,大多数 IH 患儿无需将以下特殊检查列为常规检查。对于疑似气道 IH(如面部病变呈“胡须状”分布)应考虑行喉镜检查。由于 IH 患儿 PHACE 综合征和 LUMBAR 综合征的患病风险增加,对于头颈部节段性 IH 应考虑行超声心动图、头部 MRI 或头部核磁共振血管造影检查。对于腰骶部节段性 IH 应行腰骶部及脊椎磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)检查。超声心动图和甲状腺功能检查可考虑用于 IH 较大(长径≥5 cm)者,此类患者可能会发生心功能及结构异常或甲状腺功能减退。

推荐意见 2:对于 IH 患儿常规采取基线心电图筛查以及心血管系统监测随访(IA)。存在相关结构异常(如 PHACE 综合征或 LUMBAR 综合征)可能时,应行磁共振血管成像(magnetic resonance angiography,MRA)或 MRI 检查(IB)。

三、用药与监测

(一)用药剂量与方法

阿替洛尔为片剂(目前尚无液体制剂),通常规格为每片 12.5 mg 或 25 mg。服药时,可将药片磨成粉末

状,溶解于水或奶中。根据患儿体重,取相应比例剂量,一次性经口喂入。阿替洛尔和普萘洛尔的药代动力学和代谢特性存在差异,普萘洛尔半衰期为3~6 h,而阿替洛尔半衰期为6~9 h<sup>[25]</sup>。二者半衰期较长,可每日给药1次,阿替洛尔给药间隔时间可更长,有利于提高患儿及家长的依从性。大多数没有合并症的患儿可在门诊进行治疗,服药1周后门诊随访,如服药后无明显心血管或其他不良反应,则自第2周开始增加药物剂量。不同人种对阿替洛尔的敏感度不同,亚洲人对于 $\beta$ 受体阻滞剂的敏感度更高<sup>[26]</sup>。因此本共识不推荐欧美文献报道的 $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 极限剂量。但对于危及生命的IH、有潜在心血管系统合并症或年龄较小的IH患儿(包括体重低于 $2.5\text{ kg}$ 、早产或小于4周校正胎龄者),推荐在住院监测的情况下口服药物,并适当减少起始剂量。若患儿服药时吐出部分药物,则按照吐出量补服相应剂量药物。阿替洛尔用药期间应遵医嘱严格、规律服药,除非出现严重心血管或消化系统疾病以及其他危及生命的并发症,否则不应随意减量或突然停药,防止撤药反应及瘤体反弹风险。患儿服药期间可常规接种疫苗。

推荐意见3:阿替洛尔初始治疗剂量为 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ;如服药1周后无不良反应,则增加至维持治疗剂量 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,一次口服(ⅠB);若治疗效果不佳,维持剂量可增加至 $2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (ⅢD)。

## (二)用药监测

接受门诊治疗的患者建议定期进行临床监测,推荐于治疗后第1、4、12、24、36、48周进行随访,随访内容包括服药后面色、血压和心率变化;如出现异常,应及时停药。出现高热(体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ )、严重腹泻或严重肺炎时,需暂时停药观察,待症状消失后再服用药物。

由于IH早期快速增殖的生长特征,在发生永久性皮肤变化之前,应予尽早治疗。阿替洛尔治疗早期,即可观察到瘤体快速消退,推荐持续治疗时间至少6个月,可根据病情延长到12个月或更长时间,直至观察到瘤体完全消退或接近于完全消退,过早停药可能导致瘤体反弹生长。阿替洛尔治疗IH的有效率可达90%以上,大多数早期即开始治疗的患儿至1岁时,可观察到瘤体颜色明显变淡、萎缩变软,部分可能遗留毛细血管扩张或纤维脂肪组织沉积。女性患儿应适当延长治疗时间,其瘤体消退一般较男性患儿慢。研究表明,普萘洛尔和阿替洛尔治疗IH的反应率和总体疗效相似<sup>[22,27-31]</sup>。Ji等<sup>[27]</sup>的一项多中心随机对照临床试验显示,在初始治疗反应、生活质量评分、溃疡完全愈合时间和瘤体反弹发生率方面,普萘洛尔组和阿替洛尔组之间无显著差异,治疗6个月后,普萘洛尔组和阿替洛尔组的总体缓解率分别为93.7%和92.5%。

治疗过程中,对于瘤体完全消退或IH增殖期结束的患儿,可考虑停药。为防止撤药反应(瘤体反弹),不推荐骤然停药,应于治疗周期的最后1个月,根据临床反应和瘤体情况,逐渐减少口服剂量,先减少至原剂量的 $3/4$ ,持续1周;如果没有反弹,则在接下来的3周内将剂量减少至原剂量的 $1/2$ 、 $1/4$ 、 $1/8$ ,每次减量的用药时间为1周;有研究显示,阿替洛尔停药后反弹的发生率为7.5%<sup>[19]</sup>。因此停药后应继续随访观察1~3个月;若随访过程中出现反弹生长,则按照原剂量 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 继续口服。

推荐意见4:阿替洛尔治疗IH的疗效与普萘洛尔无明显差异(ⅠB)。根据IH的生长特征,推荐阿替洛尔治疗持续时间6~12个月(ⅠB),大部分患儿1岁以后瘤体处于消退期,此时可结合瘤体具体情况缓慢停药。

## 四、安全性及不良反应

目前观察到阿替洛尔的不良反应发生率低于普萘洛尔,特别是发生低血糖及支气管痉挛的风险明显低于普萘洛尔<sup>[27,29-33]</sup>。一项队列研究发现,口服阿替洛尔剂量达 $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患儿,无一例发生低血糖;而口服普萘洛尔平均剂量为 $2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患儿中,约7%发生低血糖<sup>[30]</sup>。一项评估阿替洛尔治疗133例增殖性IH疗效的队列研究中,研究人员未观察到患者服用药物后出现支气管痉挛的不良反应<sup>[31]</sup>。

口服阿替洛尔治疗IH的最常见不良反应是轻微胃肠道症状,包括腹泻、便秘、呕吐、食欲下降等。既往研究中,仅1例患儿在治疗过程中因出现出血性肠炎而停止治疗<sup>[34]</sup>。其他不良反应包括支气管/细支气管炎、病毒性上呼吸道感染等呼吸系统症状,躁动、嗜睡、睡眠障碍等中枢神经系统症状,以及低血压、心动过缓、四肢发凉等循环系统症状。尽管阿替洛尔具有亲水性,但仍有一些研究发现服用阿替洛尔治疗的IH患者出现短暂睡眠障碍、嗜睡或躁动,提示阿替洛尔可能具有一定的穿过血脑屏障能力,从而对中枢神经系统产生一定影响<sup>[27-28,30,35-36]</sup>。

推荐意见5:阿替洛尔发生支气管高反应性和烦躁不安、睡眠障碍等不良反应的比率低于普萘洛尔



(IB),对于因普萘洛尔诱发气道高反应或睡眠障碍而导致治疗失败的患者,推荐予阿替洛尔替代治疗(IB)。

阿替洛尔作为一种亲水性选择性 $\beta 1$ 受体阻滞剂,可以减轻与普萘洛尔相关的治疗不耐受和更严重的副作用。对于不能耐受普萘洛尔的患者,阿替洛尔是同样有效的替代品。但阿替洛尔治疗IH的最佳剂量、治疗持续时间、停止治疗时逐渐减量的必要性、反弹生长的发生率,以及其与普萘洛尔相比的副作用等,还需大样本随机对照试验予以验证。此外,对于婴儿,阿替洛尔片剂存在服药不便的问题,需要相关研究开发新型剂型,以造福更多IH患儿。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**共识制定及讨论专家组成员**(按单位及姓名首字拼音排序):

安徽省儿童医院血管瘤介入科(汪松);长春市儿童医院胸外、血管瘤科(陶永欣);重庆医科大学附属儿童医院胃肠新生儿外科血管瘤专科(周德凯);成都市妇女儿童中心医院小儿外科(彭强);成都中医药大学附属医院血管外科(何春水);福建省立医院小儿外科(李立帜);复旦大学附属儿科医院肿瘤外科(姚伟);赣南医学院第一附属医院小儿外科(刘海金);广州市妇女儿童医疗中心介入血管瘤科(李海波);贵阳市儿童医院、贵阳市妇幼保健院小儿外科(虞梅);河北省儿童医院血管瘤/介入科(高杨);河南省儿童医院介入血管瘤血管外科(丁语);河南省人民医院血管瘤外科(董长宪);湖南省儿童医院普外二科(李勇);江西中医药大学儿科(刘潜);昆明市儿童医院放射科(张渝华);山东大学齐鲁儿童医院介入血管外科(郭磊);山东省立医院烧伤整形美容外科(霍然);山东省临沂市肿瘤医院血管瘤专科(秦中平、邵茂众);上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔颌面-头颈肿瘤科(郑家伟);首都儿科研究所附属儿童医院介入血管瘤科(申刚);首都医科大学附属北京儿童医院心脏外科(成伟);四川大学华西第二医院心血管/介入科(胡梵);四川大学华西医院超声医学科(邱邛);四川大学华西医院皮肤科(蒋献);四川大学华西医院小儿外科(吉毅、邱桐);四川大学华西医院重症医学科(陈思源);四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学医学院儿童医学中心小儿外科(刘文英、侯昉);天津市儿童医院心血管中心(王亚昆);西安国际医学中心医院(王怀杰);中南大学湘雅医院小儿普外科(宰红艳)

**执笔人** 四川大学华西医院小儿外科(吉毅、邱桐)

## 参 考 文 献

- [1] Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- [2] Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, et al. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(1): 120-126. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.024.
- [3] Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, et al. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2020, 16(4): 377-384. DOI: 10.1007/s12519-019-00327-2.
- [4] Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants[J]. J Pediatr, 2008, 153(5): 712-715. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.043.
- [5] Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas[J]. Pediatrics, 2019, 143(1): e20183475. DOI: 10.1542/peds.2018-3475.
- [6] Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma[J]. Pediatrics, 2015, 136(4): e1060-e1104. DOI: 10.1542/peds.2015-2485.
- [7] Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us[J]. Pediatrics, 2012, 130(2): e314-e320. DOI: 10.1542/peds.2011-3683.
- [8] Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, et al. The infantile hemangioma referral score: a validated Tool for physicians[J]. Pediatrics, 2020, 145(4): e20191628. DOI: 10.1542/peds.2019-1628.
- [9] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651. DOI: 10.1056/NEJMc0708819.
- [10] Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 735-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1404710.
- [11] Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review[J]. Pediatr Dermatol, 2013, 30(2): 182-191. DOI: 10.1111/pde.12089.
- [12] Inteang T, Marsh R, Davis PF, et al. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(5): 346-350. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202794.
- [13] Inteang T, Brasch HD, Tan ST, et al. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011, 64(6): 759-765. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.08.039.
- [14] van Schaijik B, Tan ST, Marsh RW, et al. Expression of (pro)renin receptor and its effect on endothelial cell proliferation in infantile hemangioma[J]. Pediatr Res, 2019, 86(2): 202-207. DOI: 10.1038/s41390-019-0430-8.
- [15] Inteang T, Withers AHJ, Davis PF, et al. Biology of infantile hemangioma[J]. Front Surg, 2014, 1: 38. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00038.
- [16] Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action[J]. Br J Dermatol, 2010, 163(2): 269-274. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x.

- [17] Léaute-Labrière C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma; a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(4): e20160353. DOI:10.1542/peds.2016-0353.
- [18] Pope E. Commentary; beta-blockers and sleep problems[J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38(2): 378-379. DOI:10.1111/pde.14537.
- [19] Wang Q, Xiang B, Chen SY, et al. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma; a systematic review[J]. *Australas J Dermatol*, 2019, 60(3): 181-185. DOI:10.1111/ajd.12966.
- [20] Ji Y, Chen SY, Wang Q, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma; frequency, risk factors and management[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4264. DOI:10.1038/s41598-018-22787-8.
- [21] Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas; recommendations of a European expert group[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 855-865. DOI:10.1007/s00431-015-2570-0.
- [22] Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas; a randomized controlled study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(6): 1045-1049. DOI:10.1016/j.jaad.2014.01.905.
- [23] Gumina ME, Yan AC. Atenolol as an alternative to propranolol for the management of sleep disturbances in the treatment of infantile hemangiomas[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(4): 556-557. DOI:10.1111/pde.13839.
- [24] 王琦, 向波, 吉毅, 等. 普萘洛尔与阿替洛尔治疗婴儿血管瘤的比较研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2016, 49(10): 683-687. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.10.001.
- Wang Q, Xiang B, Ji Y, et al. Propranolol versus atenolol in the treatment of infantile hemangioma; a comparative study[J]. *Chin J Dermatol*, 2016, 49(10): 683-687. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.10.001.
- [25] Kirch W, Görg KG. Clinical pharmacokinetics of atenolol-a review[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1982, 7(2): 81-91. DOI:10.1007/BF03188723.
- [26] Zhou HH, Koshakji RP, Silberstein DJ, et al. Racial differences in drug response. Altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American whites[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(9): 565-570. DOI:10.1056/NEJM198903023200905.
- [27] Ji Y, Chen SY, Yang KY, et al. Efficacy and safety of propranolol vs atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas; a randomized clinical trial[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 147(7): 599-607. DOI:10.1001/jamaoto.2021.0454.
- [28] Dakoutrou M, Alexopoulos A, Miligkos M, et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas; comparison with a propranolol group of our centre[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(5): e199-e200. DOI:10.1111/jdv.15464.
- [29] Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, et al. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase; a retrospective noninferiority study[J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(4): 413-421. DOI:10.1111/pde.13177.
- [30] de Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol; comparison with a historical propranolol group[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(12): 1732-1740. DOI:10.1016/j.bjps.2013.07.035.
- [31] Zhao ZL, Liu C, Wang QZ, et al. Oral atenolol treatment for infantile hemangiomas; clinical analysis of 133 consecutive patients[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2): 116. DOI:10.21037/atm-20-5359.
- [32] Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, et al. Should propranolol remain the gold standard for treatment of infantile hemangioma? A systematic review and meta-analysis of propranolol versus atenolol[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2023, 132(3): 332-340. DOI:10.1177/00034894221089758.
- [33] 郑健敏, 朱智胜, 王朝阳, 等. 口服阿替洛尔对比口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效及安全性的 meta 分析[J]. *中华整形外科杂志*, 2022, 38(3): 275-283. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20210927-00394.
- Zheng JM, Zhu ZS, Wang CY, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of oral atenolol versus oral propranolol in the treatment of infantile hemangioma[J]. *Chin J Plast Surg*, 2022, 38(3): 275-283. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20210927-00394.
- [34] Ji Y, Wang Q, Chen SY, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma; a prospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3908. DOI:10.1097/MD.0000000000003908.
- [35] Alexopoulos A, Thanopoulou I, Dakoutrou M, et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas; a single-centre prospective study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(3): e117-e119. DOI:10.1111/jdv.14590.
- [36] Ruitenber G, Young-Afat DA, de Graaf M, et al. Ulcerated infantile haemangiomas; the effect of the selective beta-blocker atenolol on wound healing[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(6): 1357-1360. DOI:10.1111/bjd.14687.

(收稿日期:2022-07-27)

**本文引用格式:**阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识小组. 口服阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识(2023 年版)[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(4): 301-306. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207052-001.

**Citing this article as:** Expert Group of Consensus on Treating Infantile Hemangiomas with Atenolol. Chinese Expert Consensus on Using Oral Atenolol for Infantile Hemangiomas[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(4): 301-306. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207052-001.